

M/S : médecine sciences



Brèves

Jean-Claude Ameisen, Raymond Ardaillou, Armand Bensussan, Christian Schmitt, Pascale Borensztein, Hervé Chneiweiss, Dominique Costagliola, Alain Ehrenberg, Jacques Epelbaum, Évelyne Ferrary, Pascal Ferré, Gérard Friedlander, Thierry Galli, Hélène Gilgenkrantz, Simone Gilgenkrantz, Richard Hamelin, Stéphane Hatem, Dominique Labie, Olivier Lortholary, Anne-Marie Moulin et Lucie Parent

Volume 22, numéro 5, mai 2006

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/013179ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer ce document

Ameisen, J.-C., Ardaillou, R., Bensussan, A., Schmitt, C., Borensztein, P., Chneiweiss, H., Costagliola, D., Ehrenberg, A., Epelbaum, J., Ferrary, É., Ferré, P., Friedlander, G., Galli, T., Gilgenkrantz, H., Gilgenkrantz, S., Hamelin, R., Hatem, S., Labie, D., Lortholary, O., Moulin, A.-M. & Parent, L. (2006). Brèves. *M/S : médecine sciences*, 22(5), 485–491.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2006

Cet document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

érudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>

SOMMAIRE DES BRÈVES

- 485 • Peut-on reprogrammer les cellules cancéreuses vers la sénescence réplivative ?
- 486 • Défaut de filagrine, ichtyose, et peut-être eczéma...
- 486 • Crise de nerf dans la moelle osseuse
- 487 • Une nouvelle génération de vecteurs de thérapie génique : les lentivirus non intégratifs
- 487 • Découverte de hiéroglyphes mayas de la période préclassique
- 488 • Comment une petite plaquette brave un dogme centenaire
- 488 • Le tabac chez les adolescents : quels dangers pour l'avenir ?
- 489 • Vers la purification de cellules souches épithéliales mammaires...
- 489 • Pourquoi les sauterelles mormones sont cannibales ?
- 490 • Peut-on corriger la mutation drépanocytaire avec des cellules souches ?
- 490 • Le trafic des canaux potassiques dans les myocytes cardiaques et vasculaires
- 491 • L'hémoglobine dans les poumons

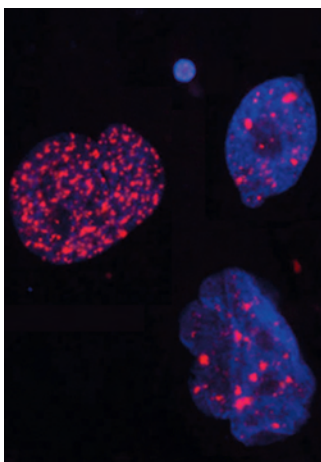


Peut-on reprogrammer les cellules cancéreuses vers la sénescence réplivative ?

> La sénescence réplivative est un processus physiologique dépendant des télomères qui raccourcissent au fur et à mesure des divisions de toute cellule normale et qui conduit à l'arrêt de la prolifération (→). À partir d'un

seuil critique de taille des télomères et en l'absence d'expression de la télomérase hTERT, la sénescence réplivative est initiée par des signaux de dommage de l'ADN qui aboutissent à l'activation de points de contrôle du cycle cellulaire comme p53, p16^{INK4a} et pRb (protéine du rétinoblastome). La réexpression de hTERT, observée dans 80 % des tumeurs humaines, ainsi que l'inactivation de p53 et de p16^{INK4a}, également observée dans la majorité des cancers humains, entraînent les cellules vers la prolifération continue encore appelée immortalité réplivative. Cette immortalité peut-elle être réversible ? En d'autres termes, une cellule cancéreuse peut-elle être reprogrammée vers une sénescence réplivative ? C'est la question à laquelle une équipe turque a tenté de répondre en utilisant différentes lignées immortalisées [1]. L'analyse d'une culture au long cours d'une lignée de carcinome hépatocellulaire (Huh7) a révélé une hétérogénéité d'expression d'un marqueur de sénescence, la β-galactosidase (→). De plus, cer-

(→) m/s 2005, n° 5, p. 491



(→) m/s 2005, n° 5, p. 451

tains des clones obtenus à partir de cette lignée prolifèrent de façon stable alors que d'autres arrêtent leur croissance

tout en restant vivantes pendant plus de 3 mois. Dans la lignée Huh7, le gène p53 est constitutivement inactivé et le promoteur du gène p16^{INK4a} est hyperméthylé (aboutissant à une faible expression de la protéine correspondante). La comparaison d'un clone immortalisé et d'un clone sénéscent obtenus à partir de cette lignée a permis d'observer une diminution d'expression de p16^{INK4a} et une hypophosphorylation de pRb, un raccourcissement des télomères et une absence d'expression de hTERT dans le clone sénéscent, contrairement au clone immortalisé. Injectés *in vivo* chez la souris *nude*, les deux clones ont un comportement opposé, le clone sénéscent ne formant

pas de tumeur et présentant une expression homogène de la β-galactosidase, contrairement au clone immortalisé qui est tumorigène. La perte de tumorigénicité du clone sénéscent est donc bien due à une sénescence réplivative *in vivo*. En étudiant le profil d'expression de différents gènes impliqués dans la voie hTERT, les auteurs ont trouvé une expression élevée du gène SIP1 dans le clone sénéscent. SIP1 est un répresseur transcriptionnel qui interagit avec les protéines SMAD dans la voie du TGFβ. Afin de déterminer si SIP1 était capable d'être un protecteur de l'expression de hTERT, un siARN dirigé contre SIP1 a été introduit dans un clone présénéscent. Une réexpression de hTERT a alors été observée, associée à un échappement à la sénescence réplivative. Ces

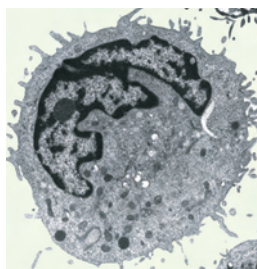
travaux suggèrent donc que l'immortalisation cellulaire est un phénomène réversible. L'absence d'induction des gènes p53, p16^{INK4a} et également de p14^{ARF} et p21^{CIP1} dans le clone sénéscent indique que d'autres gènes sont impliqués. Parmi ceux-ci, le gène SIP1, dont l'expression ubiquiste est diminuée dans des échantillons de carcinome hépatocellulaire, pourrait donc agir comme un suppresseur de tumeur. ♦

1. Ozturk N, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 2178-83.

> La forme la plus commune des ichthyoses,

l'ichtyose vulgaire, est caractérisée par une desquamation cutanée continue donnant à la peau un aspect sec et craquelé en écaille de poisson, plus particulièrement sur les membres et l'abdomen. Bien que le visage et le cuir chevelu soient en général simplement recouverts d'une desquamation fine et sèche, une alopecie diffuse modérée peut également se produire. Les sillons palmaires et plantaires sont exagérés. La production de sueur et de sébum est limitée et la peau est sèche, particulièrement en hiver. C'est aussi une des maladies mendéliennes les plus fréquentes : 1/250 dans une étude anglaise sur 6 051 écoliers [1]. L'équipe de McLean (Écosse) vient de montrer que le gène codant la filagrine est impliqué dans des ichthyoses modérées et sévères [2]. Dans quinze familles, des mutations, R501X et 2282del4, à l'état homozygote ou hétérozygote composite ont été trouvées chez les sujets atteints. Ces mutations sont semi-dominantes : à l'état hétérozygote, une seule mutation se traduit par un phénotype très discret, avec pénétrance incomplète. La profilagrine est une protéine importante des granules de kératohyaline de l'épiderme. Au cours de sa différenciation terminale, elle est clivée en multiples peptides de filagrine qui agrègent les filaments de kératine. Chez les sujets atteints (homozygotes pour une mutation, ou hétérozygotes composites), les études histologiques et en microscopie électronique montrent une absence complète de filagrine :

Défaut de filagrine, ichtyose, et peut-être eczéma...



il s'agit de mutations avec perte de fonction. La profilagrine étant le composant majeur des granules de kératohyaline, il n'est pas étonnant d'observer également l'absence de ceux-ci. La fréquence combinée des deux allèles est d'environ 4 % dans la population d'origine européenne. La pénétrance incomplète et les variations saisonnières [3]

expliquent peut-être la faiblesse de l'incidence de 1/250 par rapport aux prévisions statistiques. Cette absence de filagrine interagit peut-être dans d'autres maladies cutanées. Il est possible que les mutations nulles, fréquentes dans la population, jouent le rôle de facteurs modificateurs dans d'autres pathologies ichthyosiques comme les ichthyoses congénitales, le syndrome de Netherton et d'autres pathologies avec atteinte de l'intégrité de l'épithélium stratifié supra-basal. Fait plus

important encore, on sait que 8 % des patients atteints de dermatite atopique ont des signes d'ichtyose et que 37 % à 50 % des sujets ayant une ichthyose vulgaire présentent diverses atopies [4]. Cette piste de la filagrine ouvre peut-être un espoir thérapeutique pour les sujets atteints d'eczéma et d'asthme dont le nombre ne cesse de s'accroître : en Grande-Bretagne, 5, 2 millions de sujets sont traités pour asthme et leur nombre a augmenté de 50 % au cours de ces trente dernières années.

important encore, on sait que 8 % des patients atteints de dermatite atopique ont des signes d'ichtyose et que 37 % à 50 % des sujets ayant une ichthyose vulgaire présentent diverses atopies [4]. Cette piste de la filagrine ouvre peut-être un espoir thérapeutique pour les sujets atteints d'eczéma et d'asthme dont le nombre ne cesse de s'accroître : en Grande-Bretagne, 5, 2 millions de sujets sont traités pour asthme et leur nombre a augmenté de 50 % au cours de ces trente dernières années.

1. Wells RS, Kerr CB. *Br Med J* 1966 ; 1 : 947-50.
2. Smith FJD, et al. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 337-41.
3. Judge MR, et al. *Rook's textbook of dermatology*, vol. 2. In : Burns T, et al., eds. Oxford : Blackwell Scientific, 2004 : 34.1-111.
4. Tay YK, et al. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1999 ; 17 : 137-41.

ne qui agrègent les filaments de kératine. Chez les sujets atteints (homozygotes pour une mutation, ou hétérozygotes composites), les études histologiques et en microscopie électronique montrent une absence complète de filagrine :

Crise de nerf dans la moelle osseuse

au contact des ostéoblastes, dont on découvre au fil des publications le rôle clé dans le maintien du caractère immature des CSH, et dans leur mobilisation hors de la « niche ». On sait depuis quinze ans maintenant que le G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) augmente considérablement le flux des CSH hors de la moelle vers la circulation (désigné par le terme « mobilisation »), ce qui facilite leur prélèvement dans

un but de transplantation. Un des mécanismes de cette mobilisation fait intervenir le clivage protéolytique local de CXCL12 (SDF-1), principale chimiokine responsable de la rétention des CSH et des progéniteurs dans la moelle osseuse, et de son récepteur CXCR4, mais aussi de molécules d'adhérence (VCAM), ou du récepteur c-kit et de son ligand [1]. Pourtant les protéases ne sont pas seules en cause, et l'équipe de Paul Frénette apporte deux éléments nouveaux au débat [2]. Elle révèle tout d'abord que l'os est le principal réservoir de CXCL12, et que le G-CSF entraînant une diminution considérable des ostéoblastes, la chute du taux de cette

> Dans la moelle osseuse, les cellules souches hématopoïétiques (CSH) résident

chimiokine peut expliquer le relargage des CSH. Deuxième observation, cette réponse des ostéoblastes au G-CSF est sous le contrôle du système nerveux sympathique (SNS), via les neurotransmetteurs de type noradrénergique (→) [2].

Lorsque le fonctionnement du SNS est altéré - chez des souris mutantes pour des enzymes impliquées dans la voie noradrénergique, notamment la dopamine β-hydroxylase (DBH), ou chez des souris sauvages traitées par des antagonistes des récepteurs β-adrénergiques ou la 6-hydroxydopamine -, le G-CSF n'entraîne ni réduction ostéoblastique ni mobilisation. De fait, le taux de norépinéphrine dans l'os s'effondre quelques heures après administration de G-CSF, alors que le taux cardiaque reste inchangé. Quelle est la cible locale du G-CSF ? Les auteurs éliminent une action du G-CSF sur une cible neuronale ou gliale centrale, qu'il était licite d'évoquer puisque la masse osseuse est en partie contrôlée par la leptine [3], et que certains neurones expriment le récepteur du G-CSF [4]. Reste l'hypothèse d'une action du G-CSF sur des neurones du ganglion sympathique via le relargage/recapture de la norépinéphrine, ou sur une cellule gliale, mais elle reste à démontrer.

(→) m/s 2001, n° 12, p. 1276

1. Papayanopoulou T. *Blood* 2004 ; 103 : 1580-5.
2. Katayama Y, et al. *Cell* 2006 ; 124 : 407-21.
3. Takeda S, et al. *Cell* 2002 ; 111 : 305-17.
4. Schneider A, et al. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 2083-98.

> Dans une cellule, les fonctions sont clairement réparties : au noyau revient la transcription du gène en un ARN primaire (ou pré-

ARNm), l'épissage des introns non codant par la machinerie d'épissage, le *spliceosome*, puis l'export des ARNm épissés dans le cytoplasme qui se charge de leur traduction en protéines. Les exceptions à ce schéma sont rares. Or, un petit bout de cytoplasme anucléé, autrement dit une plaquette, s'insurge contre ce dogme et se targue non seulement de contenir des pré-ARNm, mais aussi de pouvoir en épisser les

1. Denis MM, et al. *Cell* 2005 ; 122 : 379-91.

2. Meshorer E, Misteli T. *Cell* 2005 ; 122 : 317-8.

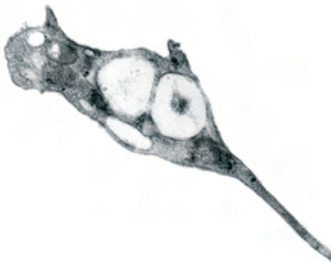
introns. Ces observations de M. Denis et al. [1] sont très étonnantes puisque les plaquettes, issues de la fragmentation du cyto-

plasme des mégacaryocytes polyploïdes, n'ont ni noyau ni processus transcriptionnel. Et pourtant ces auteurs identifient dans le cytoplasme des mégacaryocytes, et dans les plaquettes qui en dérivent, les composants de la machinerie du *spliceosome*, en particulier plusieurs ribonucléoprotéines et protéines auxiliaires. Les plaquettes contiennent également les pré-ARNm de l'interleukine-1 β et du facteur tissulaire, et peuvent en exciser les introns, démontrant la fonctionnalité du complexe d'épissage cytoplasmique. Cela implique donc que, dans les méga-

> Le tabac est un facteur majeur et croissant de maladies cardio-vasculaires et

de cancer des voies respiratoires. L'augmentation de l'usage du tabac chez les plus jeunes est un phénomène survenant dans le monde entier. À l'initiative de l'OMS, du CDC d'Atlanta, du CPHA canadien, ainsi que de la majorité des membres de l'OMS, une enquête (GYTS, *global youth tobacco survey*) a cherché à préciser le plus largement possible les faits et leur projection dans les années à venir [1]. Elle a été menée dans la génération des 13-15 ans, dans 395 sites de 131 pays, répartis dans les six grands secteurs territoriaux de l'OMS. Menée dans 10 000 écoles, elle s'est adressé de façon aléatoire à 2 550 000 écoliers dont les réponses personnelles (entre 50 et 100 % selon les cas) ont fourni les résultats. Presque deux enfants sur dix (17,3 %) ont déjà utilisé le tabac, dont 8,9 % se disent fumeurs habituels. En Asie ou Méditerranée Orientale, 11,2 % utilisent le tabac sous d'autres formes. La proportion de garçons est plus élevée que celle des filles, mais cette différence tend à se réduire, elle est nettement moins importante que la différence entre hommes et femmes à la génération précédente. Parmi les non-fumeurs, 18,3 % se disent disposés à commencer dans l'année qui vient, la proportion s'élevant à 30 % en Europe et en Amérique. Enfin, plus de quatre jeunes sur dix (44,1 %) sont exposés à un tabagisme passif, soit chez eux, soit dans le domaine public. Les projections, qui semblent minimales, envisagent un doublement, de 5 à 10 millions, de décès dus au

Comment une petite plaquette brave un dogme centenaire



caryocytes, les ARN primaires aient été exportés hors du noyau dans une forme non épissée, échappant au contrôle de qualité pourtant rigoureux et à la dégradation nucléaire. L'avenir dira comment

se fait cet export nucléaire inhabituel des composants du *spliceosome* et des ARN primaires, s'il ne concerne que certains ARNm, et si c'est une propriété spécifique aux mégacaryocytes. Encore plus fascinant, ce processus d'épissage de l'IL-1 β est inopérant dans les plaquettes au repos mais

se déclenche lorsque les plaquettes sont activées par leur adhérence au fibrinogène en présence de thrombine. Il s'agit donc d'un nouveau mécanisme de régulation de la synthèse protéique dans le cytoplasme cellulaire. Les auteurs de l'article et de l'éditorial qui l'accompagne [2] proposent la voie de signalisation ERK comme un signal régulateur possible de l'épissage. Ils osent aussi un parallèle entre la morphogénèse plaquettaire, résultat d'extensions

cytoplasmiques des mégacaryocytes, et la pousse axonale, et invitent à rechercher également dans les prolongements axonaux l'existence d'un processus cytoplasmique d'épissage des ARN. ♦

Le tabac chez les adolescents : quels dangers pour l'avenir ?

tabac entre 2005 et 2020. Si le tabagisme féminin continuait à se développer, cette prévalence pourrait, elle aussi, être supérieure. Les limites de cette enquête sont qu'elle n'a concerné que des enfants scolarisés, consentant à répondre, et qu'elle a utilisé leurs réponses personnelles. Les résultats, sans doute sous-évalués, sont, cependant, suffisamment impressionnants pour indiquer qu'il y a là un problème majeur de santé publique qui requiert des mesures. Il faut informer, renforcer les législations, interdire tout tabac à proximité d'institutions scolaires ou d'établissements de santé, redoubler d'efforts pour empêcher le commencement d'une addiction ou faire cesser celle qui existe. C'est toute une campagne d'éducation, dont le cadre en a été fixé par l'OMS en mai 2003, et signé par 158 nations, dont 123 l'ont ratifié. Elle comporte aussi l'élimination du tabagisme passif. ♦





> L'identification d'une cellule souche donnée se heurte généralement

à la difficulté d'identifier ses déterminants antigéniques spécifiques, d'autant que l'expression de ceux-ci peut être modulée rapidement par les conditions de culture. Ce handicap est majoré par leur faible représentation dans le tissu. Cette étape paraît pourtant indispensable non seulement pour suivre le comportement normal et pathologique de ces cellules mais aussi pour rendre plus efficace leur utilisation thérapeutique potentielle. L'équipe de C.J. Eaves (Vancouver, Canada) vient de démontrer qu'il est possible de purifier et de distinguer des cellules souches et des cellules progénitrices de glande mammaire adulte [1]. La glande mammaire se développe à partir d'un petit nombre

1. Stingl J, et al. *Nature* 2006 ; 439 : 993-7.

de cellules de l'ectoderme qui engendrent un réseau canalaire enrobé dans un tissu stromal.

L'existence de cellules souches adultes *in situ*, capables de régénérer le tissu mammaire, avait déjà été démontrée *in vivo* chez la souris. Ces cellules sont classiquement appelées MRU (unités de repopulation mammaires). La glande mammaire contient également des cellules progénitrices, appelées Ma-CFC (*mammary colony forming cells*), capables de produire de petites colonies de cellules mammaires adhérentes en culture. Les auteurs ont d'abord confirmé par dilution limite l'existence d'une petite proportion de MRU capable de différenciation à la fois en cellules épithéliales et myoépithéliales, ainsi que des Ma-CFC, suggérant un lien de parenté directe entre MRU et Ma-CFC. Chaque glande mammaire contient environ 1 MRU pour 1 400 cellules dissociées

Vers la purification de cellules souches épithéliales mammaires...

et environ 20 fois plus de Ma-CFC. Par la suite, l'utilisation d'une panoplie de marqueurs antigéniques a permis d'augmenter le rendement de purification de ces cellules aboutissant à un enrichissement de 1 MRU sur 20 cellules. Moins de 10 % d'entre elles appartiennent à la catégorie dite *side population* sur la base de leur capacité à exclure le colorant Hoechst. Après transplantation, ces cellules MRU peuvent reconstituer l'intégralité d'un tissu mammaire en 6 semaines. Les Ma-CFC se distinguent par le niveau d'expression d'au moins deux marqueurs antigéniques, CD24 (un marqueur dont l'absence caractérise les cellules souches tumorales de la glande mammaire) et CD49f (un marqueur exprimé par les cellules souches épidermiques). Les deux types cellulaires, souches et progéniteurs, sont très majoritairement en cycle (en phase G1 ou S/G2/M). Cette capacité de distinguer et d'isoler séparément cellules souches adultes et cellules progénitrices permettra d'aborder les mécanismes moléculaires impliqués dans leur autorenouveaulement, leur différenciation et leur modulation au cours de l'oncogénèse. ♦ ::::::::::::::::::::::::::

Pourquoi les sauterelles mormones sont cannibales ?

> Quand elles se déplacent en masse, les locustes, ou criquets migrateurs, causent des ravages considérables, en Afrique ou en Australie. Il en va de même sur le continent américain, avec les sauterelles mormones (*Anabrus simplex*), de la famille des *Tettigoniidae* (ordre des Orthoptères). Quand les Mormons s'installèrent sur les bords du Grand Lac Salé, en 1847, elles commencèrent à anéantir leurs récoltes, mais les mouettes les dévorant en grand nombre préservèrent souvent les habitants de la famine. C'est pourquoi le *Sea Gull Monument* fut érigé en leur honneur en 1913. Les sauterelles mormones ne volent pas, mais elles essaient en groupes qui peuvent s'étirer sur 10 km et peuvent parcourir 2 km par jour. Quand elles sont isolées, elles sont rapidement la proie de prédateurs. Le déplacement en groupe semble résulter de leur accroissement en nombre qui diminue les ressources alimentaires. Dans leur marche, elles ne dévastent pas la végétation car leur recherche est sélective. Une étude vient d'être menée dans le sud de l'Idaho (USA), sur une cohorte en marche de 1 km de long [1]. Les chercheurs ont observé que les insectes choisissent de préférence des produits riches en protéines : certaines graines ou fleurs, mais aussi des déjections animales ou des produits imprégnés par les urines des troupeaux. Les sauterelles mangent leurs propres produits de desquamation et s'entredévorent, créant parfois même un danger pour les voitures, en raison de la masse d'animaux morts laissés sur les routes. La préférence pour les aliments protéiques a été confirmée en plaçant sur leur chemin des aliments ayant une

composition différente en protéines et en hydrates de carbone. Ce n'est qu'après avoir eu sa ration protéique que la sauterelle mormone commence à manger des produits hydrocarbonés ; pour s'hydrater, de préférence à l'eau, elle choisit une solution saline (optimale à 0,25 M de Cl). La satiété ralentit la locomotion et le mouvement diminue le cannibalisme. L'insecte se défend contre les autres avec ses pattes de derrière ; l'animal immobile

1. Simpson SJ, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 4152-6.



Anabrus simplex Haldeman
ou sauterelle mormone

est très vite dévoré. En état de privation protéique ou saline, l'insecte est capable de manger d'une traite un congénère aussi gros que lui. L'essai sur animaux isolés montre qu' aussitôt les besoins en protéines satisfaits, la sauterelle rétablit très vite son équilibre nutritionnel, ce qui est également obtenu grâce au cannibalisme. L'ensemble de ces observations montre que les mouvements migratoires sont conditionnés par la recherche

en protéines et en sels, et par la fuite en avant pour échapper au cannibalisme de ceux qui sont derrière. Malgré les pertes survenant dans ces déplacements, la sauterelle a intérêt à se joindre à ces marches forcées, l'isolement la rendant encore bien plus exposée aux prédateurs. Ce compromis représente la solution la moins mauvaise pour le groupe en cas de surpopulation et peut peut-être expliquer aussi les invasions de criquets migrateurs des autres continents. ♦ ::::::::::::::::::::::::::

Peut-on corriger la mutation drépanocytaire avec des cellules souches ?

Les drépanocytoses sont les plus fréquentes, qui touche par centaines de milliers des sujets originaires d'Afrique, du Moyen-Orient et de l'Inde. Les traitements symptomatiques ou pharmacologiques qui en limitent les conséquences ne guérissent pas. La greffe de moelle, seule thérapeutique complète, requiert des donneurs compatibles, présente des risques, est onéreuse, et n'est donc pas envisageable à l'échelle de la maladie. L'utilisation de cellules souches embryonnaires (ES) a été envisagée par l'équipe de Y.W. Kan (Université de Californie, San Francisco, États-Unis) [1]. Y.W. Kan est un habitué des premières : mise en évidence d'un premier polymorphisme en aval du gène β^5 en 1978 [2], construction d'un ARNt fonctionnel corrigeant une mutation en 1982 [3], apports décisifs concernant la structure des gènes α -globine. La preuve de la possibilité d'une correction du déficit immunitaire de la souris *Rag2^{-/-}* via une stratégie de recombinaison homologue dans des cellules ES obtenues après transfert nucléaire a été publiée [4]. L'essai thérapeutique actuel a été effectué chez une souris transgénique porteuse de la mutation β^5 dans un transgène de 240 kb, comportant tous les gènes du locus et leurs séquences régulatrices, dans le but de reproduire la structure chromatinienne humaine. Chez ces animaux, des lignées de cellules ES ont été obtenues à partir de blastocystes produits par fécondation sans aucune étape de transfert nucléaire. Après avoir contrôlé la présence de la mutation dans ces cellules ES, les auteurs ont procédé à une recombinaison homologue, par le système cre/lox, d'un segment englobant le gène β -globine entier, remplacé par un segment analogue

> **La drépanocytose** est une maladie orpheline, et pourtant c'est l'une des maladies génétiques

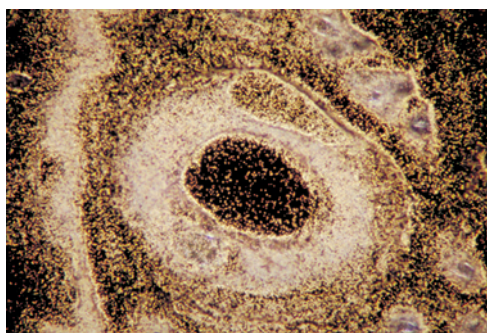
du gène β^A . Deux constructions différentes ont été essayées, dans le but de sélectionner celle qui obtenait une correction sans remaniement. Ces cellules ES corrigées ont été ensuite cultivées *in vitro* et différenciées en cellules hématopoïétiques et en érythroblastes [5]. En présence d'anticorps anti-HbA et anti-HbS, l'examen sur lames des clones obtenus a permis d'identifier ceux qui exprimaient l'une et/ou l'autre de ces deux hémoglobines (sur 7 clones, 2 n'exprimaient que l'HbS, tandis que 5 exprimaient l'HbA et l'HbS). Le modèle murin permet donc d'envisager la faisabilité du procédé pour corriger les mutations de l'hémoglobine au cours de la drépanocytose et des thalassémies. On sait, en effet, qu'une greffe à partir d'un donneur AS est satisfaisante, et que donc le sujet, s'il est porteur des deux hémoglobines, pourrait être considéré comme guéri. Il reste évidemment des problèmes techniques : quel marqueur employer (ici c'était l'hygromycine) ? Où le situer par rapport au gène transféré (une des deux constructions n'a pas été efficace) ? Est-on sûr d'éviter un rejet immunitaire après transfert nucléaire ? Peut-on extrapoler d'un modèle murin au traitement chez l'homme ? Bien que ce travail représente une étape importante, il reste encore la difficulté technique, le prix de la manipulation et l'incertitude de pouvoir l'appliquer à de grandes séries. ♦

1. Chang JC, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 1036-40.
2. Kan YW, Dozy AM. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978 ; 75 : 5631-5.
3. Temple GF, et al. *Nature* 1982 ; 296 : 537-40.
4. Rideout WM, et al. *Cell* 2002 ; 109 : 17-27.
5. Keller G, et al. *Mol Cell Biol* 1993 ; 13 : 473-86.

> **Les canaux potassiques sont les** acteurs essentiels de la repolarisation des cellules excitables. Ils permettent l'activation de courants qui ramènent le potentiel de membrane à sa valeur

de repos. Dans le système cardiovasculaire, cela aboutit à la relaxation du cœur et à la vasodilatation des vaisseaux. L'article de Cogolludo et al. [1] rapporte que la sérotonine diminue le courant potassique traversant les canaux Kv1.5 en favorisant la formation d'un complexe canal Kv/récepteur 5-HT2A/cavéoline qui est ensuite internalisé dans le cytosol par endocytose. On savait déjà la sérotonine impliquée dans le développement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), et aussi que cette redoutable affection est améliorée par la surexpression par thérapie génique du Kv1.5. Cette étude établit un lien entre ces deux processus physiopathologiques : l'inhibition du courant Kv1.5 par la sérotonine pourrait favoriser la vasoconstriction artérielle pulmonaire. Mais au-delà de l'HTAP, cette étude jette, avec d'autres articles récents, un éclairage nou-

Le trafic des canaux potassiques dans les myocytes cardiaques et vasculaires



veau sur la modulation de l'activité des canaux ioniques. À côté des changements d'expression génique ou de l'état de phosphorylation des canaux abondamment

décrits depuis plus de 20 ans, il se pourrait que le trafic des canaux à la membrane soit un mécanisme majeur de régulation de l'électrophysiologie

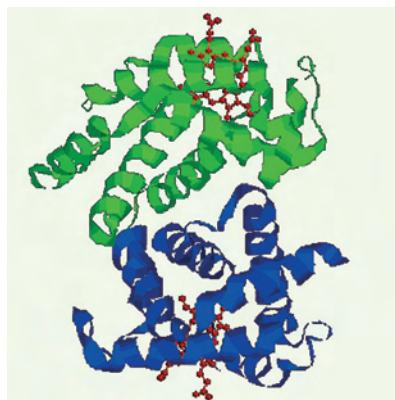
cellulaire. Dans la même revue, il y a quelques mois, il avait été rapporté que les canaux Kv1.5, également présents dans les myocytes cardiaques, interagissent avec le système dynéine/kinésine, composé de protéines cytosoliques qui font circuler les vésicules navettes entre les lieux de synthèse et d'adressage des protéines membranaires [2]. L'inhibition de ces protéines-convoyeuses bloque l'endocytose des canaux, entraînant leur accumulation dans la membrane plasmique et l'augmentation du courant repolarisant. Ainsi, le trafic des canaux et leur organisation en larges complexes protéiques dans les domaines spécialisés du sarcolemme sont des processus dynamiques, probablement régulés par différents neuromédiateurs, et qui nécessitent l'intégrité du système microtubulaire des cellules. Il y a là probablement une source de nouveaux mécanismes physiopathologiques. ♦

1. Cogolludo A, et al. *Circ Res* 2006 ; 98 online.
2. Choi WS, et al. *Circ Res* 2005 ; 97 : 363-71.



L'hémoglobine dans les poumons

> **L'image de l'hémoglobine uniquement intra-érythrocytaire** et dont la seule fonction serait le transport de O_2 et de CO_2 a été largement révisée. On trouve ses analogues dans de nombreux procaryotes et eucaryotes. On découvre aussi sa fonction dans la fixation et le transport du NO et de ses dérivés, et son rôle de protection contre un stress oxydatif. On l'a trouvée, chez la souris, dans les macrophages activés et les cellules du cristallin [1, 2]. Un travail récent de chercheurs américains (*University of South Carolina, Charleston*) a montré sa présence dans les cellules de l'épithélium respiratoire chez l'homme, la souris et le rat [3]. Les cellules sont les cellules alvéolaires de type II (ATII, ou pneumocytes II), et les cellules Clara. On sait que, *in vivo*, ces cellules sont essentielles pour la production de surfactant au niveau des poumons et qu'elles interviennent dans l'immunité innée [4]. Les cellules ATII sont aussi des cellules souches dont la différenciation terminale aboutit aux cellules alvéolaires de type ATI, cellules épithéliales assurant les échanges gazeux. Enfin, il a été montré plus récemment que les cellules ATI et ATII peuvent être dérivées des cellules souches hématopoïétiques [5]. À partir de cultures cellulaires d'adénocarcinomes humains et de cellules de rongeurs, les auteurs ont mis en évidence par RT-PCR la présence d'ARNm d'hémoglobine, chaînes α et chaînes β . Ce résultat a été confirmé par séquence, et la possibilité d'une contamination par des cellules érythroïdes éliminée. Les chaînes α et β sont traduites (α à un taux supérieur à β) et les polypeptides détectés par l'utilisation



Un des deux dimères fonctionnels de la molécule d'hémoglobine.

d'anticorps. On ne distingue pas si les protéines ont fixé le groupe prosthétique d'hème, ni si un hétérotétramère d'hémoglobine s'est formé. L'expression du gène θ (gène situé à l'extrémité du locus α), habituellement considéré comme un pseudogène, aboutirait sans doute à une protéine instable. Ces résultats soulèvent la question des rôles physiologiques multiples de l'hémoglobine : échanges gazeux, métabolisme du NO, régulation de la pression sanguine, protection contre les stress oxydatifs et ceux des dérivés nitrés. Les cellules ATII pourraient-elles produire des hémorphines, produits de dégradation des globines, et ligands des opioïdes ? Quel est le rôle de l'hémoglobine au niveau des épithéliums pulmonaires ? Transport de gaz, régulation de pH, capture de toxiques de type CO, protection contre un stress, et donc maintien de la production de surfactant par les cellules ATII ? La régulation du métabolisme du NO est sûrement importante, car elle assure la protection contre les dérivés nitrés. Outre une constatation d'ordre biologique, il y a donc là aussi un facteur dont il faudra tenir compte dans l'interprétation de syndromes respiratoires aigus. ♦

Quand la science rejoint l'art
Collection photographique de l'Inserm
(©Photothèque Inserm, Michel Depardieu)

Page 485 : Les fibroblastes humains sénescents accumulent sous forme de foyers la forme phosphorylée de l'histone H2AX (photo Véronique Gire)

Page 486 : Granules de Birbeck au sein d'une cellule de Langerhans épidermique (photo Colette Dezutter-Dambuyant)

Page 486 : Texture lamellaire de l'os
(photo Georges Boivin)

Page 487 : Cellule infectée par le VIH
(photo Jean-Claude Chermann)

Page 488 : Plaquette sanguine
(photo Jeanine Breton-Gorius)

Page 489 : Cellules souches germinales
(photo Michel Depardieu)

Page 490 : Hématies et plaquettes
(photo Michel Depardieu)

Page 490 : Mise en évidence d'un gène codant pour un canal ionique (photo Nicolette Farman)

Les brèves de ce numéro ont été préparées par :

Jean-Claude Ameisen EMI-U.9922, Hôpital Bichat, Inserm-Université Paris VII, 46, rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France. **Raymond Ardaillou** Inserm U.489, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20, France. **Armand Bensussan, Christian Schmitt** Inserm U.448, Faculté de Médecine, 8, rue du Général Sarrail, 94010 Créteil, France. **Pascale Borensztein** GIS-Institut des Maladies rares, Hôpital Broussais, 102, rue Didot, 75014 Paris, France. **Hervé Chneiweiss** Inserm U.114, Collège de France, 11, place Marcellin Berthelot, 75231 Paris Cedex 05, France. **Dominique Costagliola** Inserm U720, 91, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France. **Alain Ehrenberg** Cesames (Centre de recherche psychotropes, santé mentale, société), FRE 2321, Cnrs-Université René Descartes Paris V, Iresco, 59-61, rue Pouchet, 75849 Paris Cedex 17, France. **Jacques Epelbaum** IFR Broca-Sainte-Anne sur les affections du système nerveux central, Inserm U.549, 2ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France. **Évelyne Ferrary** Inserm EMI-U.0112, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France. **Pascal Ferré** Inserm U.465, Institut Biomédical des Cordeliers, 15, rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France. **Gérard Friedlander** Faculté de médecine Necker, 156, rue de Vaugirard, 75730 Paris Cedex 15, France. **Thierry Galli** Inserm U.536, Centre de recherche Inserm, 17, rue du Fer à Moulin, 75005 Paris, France. **Hélène Gilgenkrantz** Institut Cochin, Département de génétique, développement et pathologie moléculaires, Inserm U.567 - UMR 8104 Cnrs, 24, rue du Faubourg - Saint-Jacques, 75014 Paris, France. **Simone Gilgenkrantz** 9, rue Basse, 54330 Clerey-sur-Brenon, France. **Richard Hamelin** CÉPH-Inserm U.434, 27, rue Juliette Dodu, 75010 Paris, France. **Stéphane Hatem** Inserm U.621, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, 91, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France. **Dominique Labie** Institut Cochin, Département de génétique, développement et pathologie moléculaires, Inserm U.567, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France. **Olivier Lortholary** Service des maladies infectieuses, CHU Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France. **Anne-Marie Moulin** IRD, Département société et santé, 213, rue Lafayette, 75010 Paris, France. **Lucie Parent** Département de Physiologie, Université de Montréal, 2960, chemin de la Tour, H3C 3J7 Montréal, Québec, Canada.